

ヨウ素摂取量の多い地域の小児および成人の甲状腺機能と身体発育との関連について

伊藤 善也

日本赤十字北海道看護大学臨床医学領域

山口 真由

鎌倉女子大学家政学部管理栄養学科

浦川 由美子

元鎌倉女子大学家政学部管理栄養学科

塚田 信

女子栄養大学栄養科学研究所

横山 次郎

東北大学大学院農学研究科

南谷 幹史

帝京大学ちば総合医療センター小児科

布施 養善

Iodine Global Network

研究の背景

甲状腺ホルモンの構成要素であるヨウ素の摂取不足は甲状腺機能低下により、小児では成長、発達に大きな影響を与え、成人においても甲状腺腫などの多彩な症状を示し、Iodine deficiency disorder (IDD) と総称されている¹⁾。一方、ヨウ素摂取過剰によっても Iodine induced thyroid dysfunction を発症することがあるが、その機序、診断基準、経過と予後については不明な点が多い。

我々は2013年より成長科学協会の指定課題研究として、日本人のヨウ素摂取量の National Database を作成し、現時点ではほぼ全国を網羅した調査を終了した。2019年12月現在で32都道府県、47市町村、162校において51,840名の児童とその保護者を対象に調査を行い、32,604名の児童と38,104名の保護者から協力を得た²⁾。調査の方法はWHO方式に従い、全国47都道府県を対象に小学校に在籍する児童600名から900名において尿中ヨウ素濃度を測定し、その中央値を地域のヨウ素摂取量とした。同時に保護者男女について、ヨウ素摂取量を栄養調査法の一つである食物摂取頻度法 (FFQ, Food frequency questionnaire) によって評価した³⁾。その結果、尿中ヨウ素値の中央値は269 $\mu\text{g/L}$ であり、国際基準では日本人のヨウ素摂取量は適量である²⁾。

また地域によって児童の尿中ヨウ素濃度中央値には大きな差があり、最も少ないのが鹿児島県種子島の208.5 $\mu\text{g/L}$ 、最も多いのが北海道利尻郡利尻町の3,138 $\mu\text{g/L}$ であった。また尿中ヨウ素濃度中央値が400 $\mu\text{g/L}$ を越える地域は北海道では利尻富士町 (468 $\mu\text{g/L}$)、厚岸町 (544.5 $\mu\text{g/L}$)、礼文島礼文町 (633 $\mu\text{g/L}$)、中標津町 (1,071 $\mu\text{g/L}$) であり、北海道以外では広島市 (1,350 $\mu\text{g/L}$)、千葉県市原市 (489.5 $\mu\text{g/L}$) である。広島市についてはすでに再調査を行い報告した⁴⁾。ヨウ素摂取量の多い地域 (例えば石川県輪島地方) の住民には甲状腺機能異常、自己免疫性甲状腺疾患の頻度が高いと報告されているが、実態は明らかではない⁵⁾。

研究の目的

本研究の目的は1. ヨウ素摂取量の地域差に關与する要因について、2. 甲状腺機能にヨウ素摂取がどのような影響を及ぼしているか、を明らかにすることである。

研究方法

全国調査の結果、ヨウ素摂取量が多い地域（北海道、千葉県）において児童を対象に、甲状腺機能検査、ヨウ素摂取量の調査を行った。甲状腺機能検査は一般に血中甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン、甲状腺自己抗体などを測定するが、無症状の小児に行うのは倫理的に許容されない。甲状腺超音波検査は非侵襲的な検査であり、北海道の利尻、礼文地域は甲状腺腫の多い地域として報告されているので、甲状腺の大きさを測定することを目的に超音波検査を保護者の同意を得て行った。

1. 対象地域：千葉県鴨川市、北海道の利尻島（利尻町、利尻富士町）。鴨川市は初回調査、利尻島は2次調査である。
2. 対象者：小学校に在籍する6歳から12歳の小児で、保護者の調査への同意を得たものである。
3. 調査項目：
 - (1) 対象者の性別、年齢、身長、体重、兄弟姉妹の有無
 - (2) 甲状腺超音波断層検査（利尻島2次調査のみ）
 - (3) 尿中ヨウ素、クレアチニン濃度
 - (4) 栄養調査（FFQ）による保護者のヨウ素摂取量の評価
 - (5) 学校給食の献立とヨウ素含有量
4. 測定方法：尿中ヨウ素はICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析法）を用いた。甲状腺超音波断層検査はGE Healthcare社のLOGIQ e Premiumを使用し、単独の検査者が測定した。

研究結果

1. 鴨川市学童調査

2019年12月に千葉県鴨川市立小学校7校（在校生1,339名）を対象に調査を行った。参加児童数は1,046名（男子567名、女子479名、全在校生の78.1%）が尿検体を提出した。尿中ヨウ素濃度値は17 μ g/Lから37,676 μ g/Lに分布し、各校の中央値は222.0 μ g/Lから300 μ g/Lで、ヨウ素摂取量に統計学的に差はない。全体の中央値は261.5 μ g/Lであり、日本全体の中央値とほぼ同じ値であった。

2. 利尻島2次調査

2019年11月に北海道利尻郡利尻町立小学校2校と同利尻富士町立小学校2校において2次調査を行った。2017年から2018年の調査と同じ学校である。4校の在校生数と参加児童数（参加率）は前回の調査時は209名中172名（82.3%）であり、今回は184名中159名（86.4%）であった。平均年齢（標準偏差）と性別は前回の調査時は9.7（1.7）歳、男児83名、女児89名であり、今回は9.7（1.8）歳、男児83名、女児89名で、ほとんど同じである。

2017年から2018年の調査時、島全体で児童の尿中ヨウ素濃度の中央値は1,076 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、保護者218名（平均年齢41歳）のヨウ素摂取量は561.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。保護者のヨウ素摂取量は2012年に横浜市で健康成人男女316名（平均年齢47.8歳）を対象に行った調査でのヨウ素摂取量中央値555.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ とほぼ同じである（未発表データ）。しかし、利尻町は利尻富士町よりも児童、保護者ともにヨウ素摂取量が多いことが認められ、保護者のヨウ素摂取が児童の尿中ヨウ素値に反映されている（下表）。

学校	2017-2018年調査				2019年調査	
	児童数	中央値*	保護者数	ヨウ素摂取量**	児童数	中央値*
利尻町立A小学校	55	3,970	69	709.2 [#]	38	520
利尻町立B小学校	20	1,119	23	832.8	13	1,689
利尻富士町立C小学校	70	470	91	471.2	80	689
利尻富士町立D小学校	27	458	35	335.9 [#]	28	629
利尻町立小学校	75	3,138	92	712.1	52	530
利尻富士町立小学校	97	468	126	420.2	108	626
利尻島全体	172	1,076	218	561.0	159	606

*：児童の尿中ヨウ素濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)、**：保護者のヨウ素摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
#：p=0.0191 (Kruskal-Wallis test, Multiple comparisons)

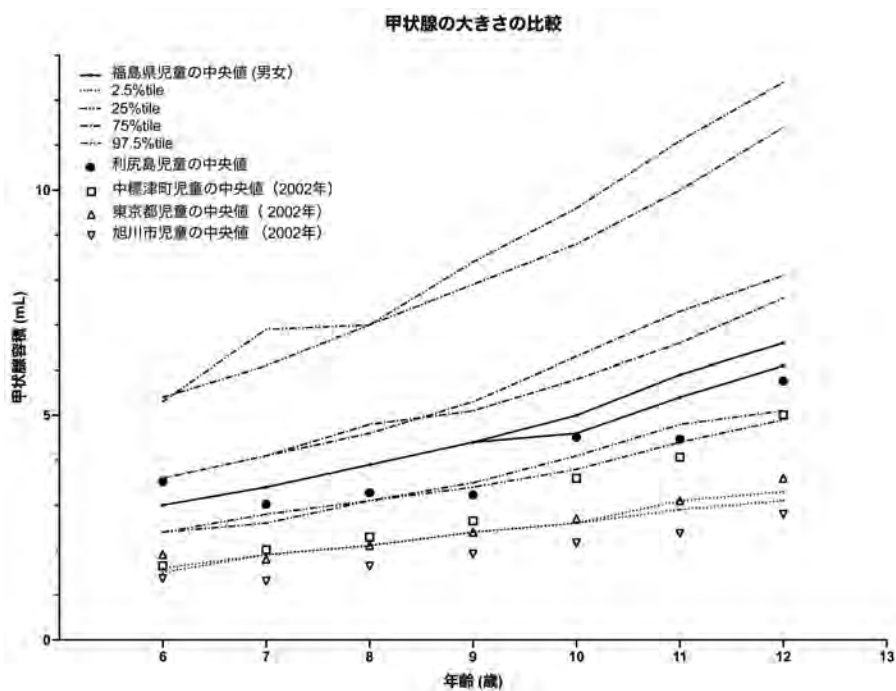
今回の調査では島全体の児童の尿中ヨウ素濃度の中央値は1,076 $\mu\text{g}/\text{L}$ から606 $\mu\text{g}/\text{L}$ に減少した。利尻町立小学校は3,138 $\mu\text{g}/\text{L}$ から530 $\mu\text{g}/\text{L}$ に著しく減少し、一方、利尻富士町立小学校は468 $\mu\text{g}/\text{L}$ から626 $\mu\text{g}/\text{L}$ に増加した。利尻町立小学校2校のうち、前回の中央値が3,970 $\mu\text{g}/\text{L}$ の学校は520 $\mu\text{g}/\text{L}$ に減少したが、他の1校は1,119 $\mu\text{g}/\text{L}$ から1,689 $\mu\text{g}/\text{L}$ と増加した（上表）。

甲状腺超音波検査は163名（全児童の88.6%）において行った。甲状腺両葉の容積を合算した中央値、平均値を年齢別に下表に示す。甲状腺容積は年齢とともに増加し、6歳から12歳でほぼ倍になった。

年齢（歳）	児童数	中央値（mL）	平均値（mL）	標準偏差（mL）
6	8	1.4	1.4	0.4
7	32	1.3	1.4	0.6
8	20	1.6	1.7	0.5
9	26	2.0	2.0	0.8
10	29	2.2	2.2	0.6
11	26	2.4	2.5	0.7
12	22	2.8	3.2	1.2

各年齢の甲状腺容積の中央値を2002年にWHOと共同で行った東京都⁸⁾、北海道旭川市、中標津町の調査値⁹⁾⁻¹¹⁾とともに、福島県児童の標準値^{6),7)}と比較した（下図）。この福島県の標準値は、

Suzuki らが 2011 年 10 月から 2015 年 4 月まで福島県「県民健康調査」において、福島県在住の 6 歳から 12 歳の児童 124,079 名（男児 60,497 名、女児 63,582 名）を対象に行った甲状腺超音波検査によるものである⁷⁾。中央値の数字のみが公表されていないので、筆者が原因から中央値を作成して追加した図である。利尻島児童の甲状腺容積の中央値は、東京都、旭川市、中標津町の値より高いが、6 歳以外のすべての年齢において福島県児童の中央値より低かった。



考察

経口的に摂取されたヨウ素の 9 割以上は尿中に排泄されることから、尿中ヨウ素排泄量はヨウ素摂取量を反映する。世界的に地域の住民のヨウ素摂取量の評価には最もアクセスし易い集団である 6 歳から 12 歳の小学生を対象とし、尿中ヨウ素濃度の中央値をもって集団のヨウ素摂取量としている¹⁾。疫学的調査で尿中ヨウ素濃度値に地域差が認められる場合、考えられるのは、1. その地域における伝統的な食事習慣の差に基づいたもので真のヨウ素摂取量である可能性、2. 調査に伴うバイアスによるもの、調査時期（例えばヨウ素を多く含む食品の旬の時期、また多く摂取する時期）、学校給食の影響などによるものである。

1. 千葉県調査

2015 年に千葉縣市原市の小学校を対象とした調査で尿中ヨウ素中央値が $489.5 \mu\text{g/L}$ であったため、千葉県の他の地域、鴨川市での調査を行った。鴨川市は千葉県南東部の安房地域に位置する人口約 3.3 万人、世帯数は約 1.4 万世帯（2015 年国勢調査）の観光都市であるが、沿岸部では漁業、内陸部は農業が盛んである。鴨川市調査では、すべての市立小学校を含めて全体の 8 割近くの 1,000 名を超える児童が参加し、ヨウ素摂取量は日本全国の値とほぼ同じであった。市原市は千葉

県中央部に位置する人口約 27.4 万人、世帯数が約 11.3 万世帯（2015 年国勢調査）の工業都市で工業製品出荷額が日本で第 2 位である。千葉県市原市の調査では 1 校のみ 480 名の児童が対象で、調査前日の学校給食献立品目が「ごはん、牛乳、いそに（ひじき、ほしひじき含む）、いかごまフライ、野菜のキムチいため」であった。給食のヨウ素含有量は算出できなかったが、採尿時間が翌朝、登校前であるので、前日の昼食の影響が推測される。学校給食の調査への影響はすでに広島市調査において明らかになっている⁴⁾。広島市では初回調査で尿中ヨウ素濃度の中央値は $1,350 \mu\text{g/L}$ （対象は 546 名）であり、3 年後に初回の調査対象小学校と周辺の小学校 2 校を含めた再調査を行い、3 校合計 1,797 名の尿中ヨウ素中央値は $308 \mu\text{g/L}$ であった。初回調査時の高値は、調査前日の昼の学校給食に約 2mg のヨウ素が含まれていたことが原因と推測された。

2. 北海道利尻島調査

北海道利尻島は、2019 年の「住民基本台帳に基づく人口、人口動態及び世帯数調査」では人口 4,524 名（利尻町 2,032 名、利尻富士町 2,492 名）、2,359 世帯（利尻町 1,069 世帯、利尻富士町 1,290 世帯）、漁業と観光が主な産業である。15 歳以上の就業者数及び産業別割合（2015 年国勢調査）は、漁業が 29.5%（総数 892 / 3,026 名、利尻町 435 / 1,407 名、利尻富士町 457 / 1,619 名）と最も多い。

歴史的に日本には地方性甲状腺腫（Endemic goiter）が存在しない、あるいは少ないと外国からは見做されていたが、日本での報告は 1899 年、江差の竹中が北海道西海岸に甲状腺腫が多いことを報告したのが最も古いものである¹²⁾。甲状腺腫の診断方法は視診と触診によるもので、一般的には七条分類¹³⁾ II 度以上を甲状腺腫としている。1941 年、宮本らは稚内、利尻島、礼文島を調査し、甲状腺腫が両島併せて 36.3%（928 / 2,560 名）、利尻島には 43.0%、礼文島には 20.3% と高率に存在し、臨床的には euthyroid で思春期の女性に多いと報告した^{14), 15)}。その後、1951 年、熊谷等は利尻島において高率に甲状腺腫患者を発見したとされているが、詳細は不明である¹⁶⁾。1961 年、樋口らは利尻島、礼文島の小、中、高校の児童・生徒 3,481 名を調査し、甲状腺腫率が利尻島は 8.9%（227 / 2,534 名）、礼文島は 2.7%（25 / 947 名）であった。対象とした札幌市内の中学校生徒の調査では甲状腺腫率は 1.3%（43 / 3,245 名）であった^{15), 17)}。1967 年に再度調査が行われ、甲状腺腫率が利尻では 8.9% から 2.1% へ、日高では 6.6% から 2.5% へ減少した。日高地方での栄養調査では食習慣の特別な変化はないが、昆布摂取量が減少していた¹⁸⁾。1961 年の日高地方の数家族についての栄養調査では海藻類（乾燥コンブ）を 1 日 10 - 40g、平均 16.1g を 1 年間を通して味噌汁の出汁としていた。この量は当時の北海道全体の 3 倍以上、推奨値の 5 倍であった。食事からの海藻類の摂取制限のみによって甲状腺腫が縮小する例があること、コンブ収穫量と多い地域は甲状腺腫の発症率が高く、内陸地方には発生しないことなどから、ヨウ素過剰摂取による海岸性地方性甲状腺腫として報告された^{15), 17), 18)}。1967 年の調査以後、利尻島、礼文島の甲状腺腫についての疫学的調査は行われていない。

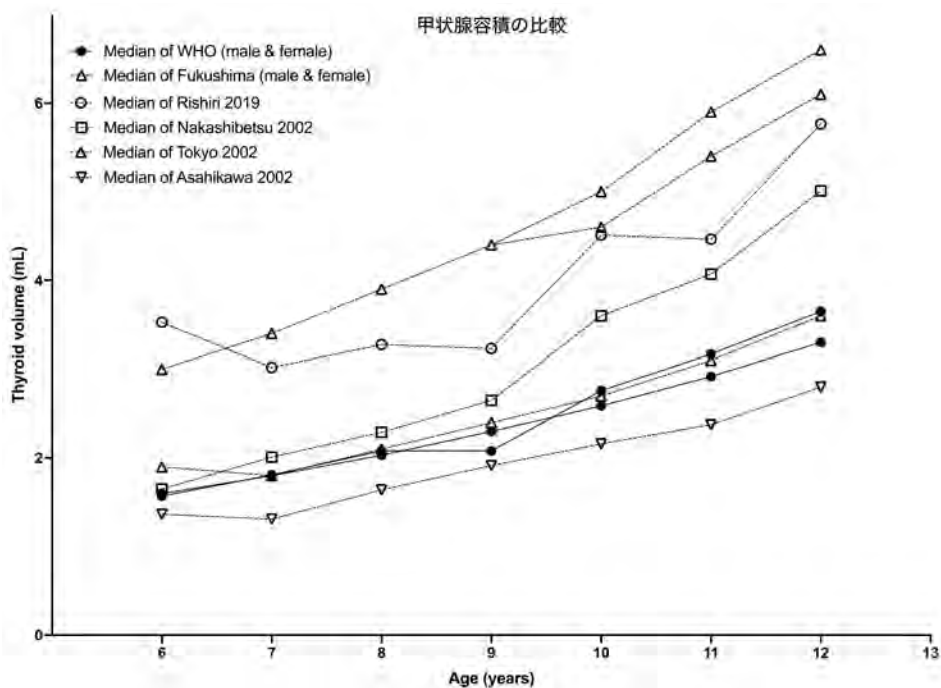
利尻島内での甲状腺腫率の地域差は、1942 年の調査では利尻町の仙法志校が 48.6% と最も高いと報告されていたが¹⁹⁾、1960 年から 1964 年の調査では（6 - 17 歳の 8,074 名）、利尻町の仙法志は 10.5%、杓形は 5.3%、新湊は 3.3%、利尻富士町の鬼脇は 24.2%、鴛泊は 6.9% で、地域差は残っ

ていた^{15), 17)}。今回の調査では、甲状腺容積については対象例が少ないため比較は困難であったが、ヨウ素摂取量の地域差は利尻町が $530 \mu\text{g/L}$ 、利尻富士町は $626 \mu\text{g/L}$ と大きな差はなくなった。しかしその原因は明らかではない。

3. 日本人小児の甲状腺容積

2003年にWHOのZimmermannと著者らは、ヨウ素欠乏症の疫学的診断の目的で超音波断層装置を用いて世界のヨウ素充足地域6地域において学童の甲状腺容積を測定し、基準値を作成した¹⁰⁾。日本では中標津町はcoastal Hokkaido、旭川市はCentral Hokkaido地域とみなされた。世界全体で6歳から12歳の小児3,319名 (9.3 ± 1.8 歳)の甲状腺容積を測定し、年齢と体表面積で補正した甲状腺容積は全体では 2.54 mL 、尿中ヨウ素濃度の中央値は $218 \mu\text{g/L}$ であった。また中標津町は甲状腺容積が 4.91 mL 、尿中ヨウ素中央値は $728 \mu\text{g/L}$ であることから、尿中ヨウ素値が $500 \mu\text{g/L}$ を越えると甲状腺容積が増加すると結論付けている¹¹⁾。しかし、米国や他のヨウ素充足地域ではこのような関連が認められなかったことも述べており、また我々の全国調査と同様に甲状腺機能についての検査は行っていない。

下図にこの国際基準とともに日本での福島県、利尻島、中標津町、東京、旭川の調査結果⁸⁾⁻¹¹⁾を示す。



甲状腺容積中央値がWHOの基準値を越えるのは中標津町と利尻島、福島県であり、福島県の中央値が最も高く、WHOの基準値の2倍以上である。ヨウ素栄養状態については2回の調査で尿中ヨウ素中央値は中標津町が 728 と $1,071 \mu\text{g/L}$ 、利尻島が $1,076$ と $606 \mu\text{g/L}$ であり、日本全体の値 ($269 \mu\text{g/L}$)よりは高い。福島県のこの甲状腺超音波調査は対象が12万人を越える膨大な調査

であるが、尿中ヨウ素濃度値については公表されていないので、ヨウ素栄養状況については不明である。Tsubokuraらは、2012年から2015年に福島県三春町と茨城県大子町の18歳未満の小児4,410名（年齢の中央値は10歳）の尿中ヨウ素濃度を測定し、中央値は204 $\mu\text{g/L}$ であり、ヨウ素欠乏の判定基準である100 $\mu\text{g/L}$ 未満の率が16.6%であると報告した²⁰⁾。この尿中ヨウ素濃度値は我々の全国調査の結果³⁾と比較すると、日本で最も低い値であり、鹿児島県種子島調査の結果（208.5 $\mu\text{g/L}$ ）より低い。さらに尿中ヨウ素濃度が100 $\mu\text{g/L}$ 未満の小児の率も、全国調査では中央値は10%以下であるので、この福島県調査は高い率である。ヨウ素摂取量と甲状腺容積とはU字型の相関を示すことが知られている。甲状腺の大きさは遺伝的要因とヨウ素栄養状態を含む環境要因など多くの因子が関与している。福島県の小児の甲状腺容積が日本の過去の報告と比較して最も大きい原因は明らかではないが、可能性としてヨウ素摂取不足も考えられる。今後、日本の他の地域における調査を行って比較することが必要である。

結論

ヨウ素摂取量の多い地域住民の甲状腺機能を調べるために千葉県の再調査と利尻島の2次調査を行った。利尻島の小学生のヨウ素摂取量は日本全国の平均的な値よりも多めであり、甲状腺容積は中標津町より大きく、福島県より小さい。これらの小児には臨床的に甲状腺機能の症状はみられない。成長に伴って甲状腺容積がどのように変化するかが、興味深いところである。今後、すでに同島で行った成人調査と比較して検討する。また中標津町、礼文島での2次調査を行う予定である。

文献

1. Zimmermann MB, Boelaert K 2015 Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:286-295.
2. 布施養善, 田中卓雄, 荒田尚子, 原田正平, 小川博康, 布施養慈, 紫芝良昌, 入江實. 2012 ヨウ素に特化した食物摂取頻度調査票による日本人のヨウ素摂取源と摂取量についての研究. *日臨栄会誌* 34:18-28.
3. 布施養善, 伊藤善也, 山口真由, 浦川由美子, 塚田信. 2019 学童全国調査による日本人のヨウ素摂取状況に関する研究 総括. *成長科学協会 2019 年度研究年報* 43:53-63.
4. 布施養善, 伊藤善也, 山口真由, 浦川由美子, 塚田信, 児玉浩子, 中村正, 東出正人. 2016 学童全国調査による日本人のヨウ素摂取状況に関する研究 第2報. *成長科学協会平成 28 年度研究年報* 40:51-59.
5. Inoue et al. 1975 High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: Epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn.* 22:483-488.
6. Suzuki S, Midorikawa S, Matsuzuka T, Fukushima T, Shimura H, Ohira T, Ohtsuru A, Abe M, Shibata Y, Yamashita S. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Endocrine Journal.* 2015;62:261-268.

7. Suzuki S, Midorikawa S, Matsuzuka T, Fukushima T, Ito Y, Shimura H, Takahashi H, Ohira T, Ohtsuru A, Abe M, Suzuki S, Yamashita S. Prevalence and Characterization of Thyroid Hemiagenesis in Japan: The Fukushima Health Management Survey. *Thyroid*. 2017 Aug 1; 27(8):1011-1016.
8. Fuse Y et al. 2007 Smaller thyroid gland volume with higher urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren · Normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid* 17:145-155.
9. 伊藤善也, 上田修, 藤根美穂, 向井徳男, 中江淳, 藤枝憲二, Zimmermann MB, Hess SY, 大橋俊則, 紫芝良昌. 2003 ヨード摂取と甲状腺機能に関する研究 : 学童の甲状腺容積と尿中ヨード排泄量に関する研究. 成長科学協会平成 14 年度研究年報 26:56-61.
10. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, de Benoist B, Delange F, Braverman LE, Fujieda F, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, Pretell EA, Shishiba Y 2004 New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 79:231-237.
11. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L 2005 High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 81:840-844.
12. 竹中成憲. 1899 甲状腺腫二就テ. 中外醫事新報 第四百六十二號.
13. 七条小次郎. 1953 地方性甲状腺腫. 日本内分泌学会雑誌 29 卷 (7-8 号) 155-188.
14. 宮本榮二, 飛田實, 海保弘義, 白淵勇. 1942 稚内地方ニ於ケル地方病性甲状腺腫二就テ. 北海道医学雑誌 20 年上, 442-448.
15. 樋口忠. 1964 北海道地方の海岸性甲状腺腫の研究 第一報. 日本内分泌学会雑誌 40:982-995.
16. 井上善十郎, 高桑榮松, 茂木信明, 高橋昭一, 前橋繁雄. 1954 地方病性甲状腺腫に関する研究 第一編. 北海道積丹半島及び天賣島に於ける地方病性甲状腺腫侵染度. 北海道医学雑誌 29:223-227.
17. Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y. 1965 "Endemic coast goiter" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh)* 50:161-176.
18. Suzuki H, Mashimo K. 1973 Further studies of "Endemic coast goiter" in Hokkaido, Japan in Mashimo K, Suzuki H. Iodine metabolism and thyroid function. Hokkaido University Medical Library Series 6. Sapporo, Hokkaido University School of Medicine 143-157.
19. 白淵勇, 室谷幸彌. 1947 北海道に於ける地方病性甲状腺腫. 新臨床 2:12-15.
20. Tsubokura M, Nomura S, Watanobe H, Nishikawa Y, Suzuki C, Ochi S, Leppold C, Kinoshita H, Kato S, Saito Y. 2016 Assessment of Nutritional Status of Iodine Through Urinary Iodine Screening Among Local Children and Adolescents After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid* 26:1778-1785.